

**УДК: 616.831-005.4-085.272-053.32:612.015.3**

# ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ЕНЕРГОДЕФІЦИТУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНИМ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦНС В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОМЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

**В.Е.Маркевич, В.О.Петрашенко****Медичний інститут Сумського державного університету**

**Эффективность коррекции энергодифицита у недоношенных новорожденных с перинатальным гипоксическим-ишемическим поражением ЦНС в условиях использования нейрометаболической терапии**  
**Маркевич В.Э., Петрашенко В.А.**

**Медицинский институт Сумского государственного университета**

**Цель работы.** Оптимизировать лечение гипоксическим-ишемического поражения ЦНС у недоношенных новорожденных путем эффективной коррекции энергетических нарушений нейрометаболическим комплексом.

**Пациенты и методы.** Методом ИФА была изучена концентрация НСЭ, кинетическим методом-ЛДГ в сыворотке крови, цитохимическим методом – показатели активности СДГ в лимфоцитах у 197 недоношенных новорожденных с перинатальным гипоксическим-ишемическим поражением ЦНС и 50 условно здоровых недоношенных новорожденных.

**Результаты.** Установлено, что использование нейрометаболического комплекса способствует снижению уровня НСЭ в сыворотке крови. У недоношенных с малой массой тела при гипоксическим-ишемическом поражении ЦНС легкой степени концентрация данного белка снижается на 42% ( $p<0,01$ ). А у детей с малой и очень малой массой тела на фоне тяжелого поражения ЦНС в 3,9 и 4,3 раза соответственно. Лечение недоношенных новорожденных метаболитическим препаратом приводит к улучшению всех морфометрических показателей активности СДГ лимфоцитов периферической крови, а уровень ЛДГ сыворотки крови у детей с малой массой тела и легким поражением ЦНС снижается почти в два раза ( $p<0,001$ ), а у новорожденных с малой и очень малой массой тела на фоне тяжелого поражения ЦНС в 1,7 раза ( $p<0,01$ ).

**Заключение.** Установлено, что метаболитическое влияние препарата проявляется в быстрой нормализации функционального состояния клеточных мембран нейроцитов и снижении активности НСЭ. Кроме того, указанная терапия способствует восстановлению аэробного метаболизма, снижению уровня анаэробного гликолиза и более эффективной стабилизации основных энзимов.

**Ключевые слова:** гипоксия, нейроспецифическая энлаза, сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, недоношенный новорожденный.

**Effective of correction of energy deficiency in preterm infants with perinatal hypoxic-ischemic damage of CNS in conditions of use of neurometabolic therapy**

**Markevich V., Petrashenko V.**

**Sumy State University, Medical Institute**

**The objective.** To optimize the treatment of hypoxic-ischemic damage of CNS in premature infants through effective correction of energetic violations with the use of neurometabolic complex.

**Patients and methods.** Using the ELISA method concentration of NSE, kinetic method level of LDG in serum, cytochemical method the indicators of activity of SDH in lymphocytes of 197 premature infants with hypoxic-ischemic damage of CNS were studied.

**Results.** As was found, using of neurometabolic complex reduces the level of NSE in serum. In premature infants with low birth weight and mild form of hypoxic-ischemic damage of CNS the level of this enzyme is reduced by 42% ( $p<0,01$ ). In the children with low and very low birth weight on the background of severe damage – in 3,9 and 4,3 times respectively. Treatment of infants leads to improvement of morphometric parameters of SDG activity in lymphocytes. Serum LDG level in children with low weight and mild damage of CNS decreased almost two-fold ( $p<0.001$ ), and in infants with very low birth weight and severe CNS damage – by 1.7 times ( $p<0.01$ ).

**Conclusion.** Metabolic effect of drug is in normalization of functional state of neuron cell membranes and reducing the activity of NSE. This therapy helps to restore aerobic metabolism, and reduce the fate of anaerobic glycolysis.

**Keywords:** hypoxia, NSE, SDG, LDH, premature newborn.

**Адреса для кореспонденції:**

Маркевич Віталій Едуардович – д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії з курсом медичної генетики Медичного інституту Сумського державного університету; тел.: +38 0954383775; E-mail: [kafedrapediatrici@gmail.com](mailto:kafedrapediatrici@gmail.com);

Проблема перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у дітей залишається актуальною, що обумовлено високою розповсюдженістю патології та ранньою інвалідизацією [1, 2]. Застосування новітніх технологій у перинатальній практиці дозволило уточнити патогенетичні механізми, клінічну та морфологічну структуру захворювання для недоношених новонароджених різного гестаційного віку [3, 4]. У той самий час недостатньо вивчена динаміка відновлення функцій ЦНС у передчасно народжених із перинатальним ураженням ЦНС, відсутні єдині діагностичні маркери патологічного процесу при церебральній гіпоксії різного ступеня тяжкості [5].

Особливо важливим залишається питання обґрунтування патогенетичної, а особливо нейрометаболічної, терапії у новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, вибір лікувального засобу та доведення ефективності його застосування. Своєчасне фармакологічне втручання у каскад ініційованих гіпоксією процесів може попередити пошкодження клітин нервової тканини, обмежити вогнище пошкодження та покращити неврологічні наслідки [6].

Основні лікувальні заходи в терапії перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС повинні бути спрямовані на забезпечення життєво важливих функцій організму, покращення метаболічних процесів у нервових клітинах, активацію структур головного мозку та попередження незворотних церебральних розладів, які спричиняють неврологічну інвалідизацію [7].

**Мета роботи.** Оптимізувати лікування гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених шляхом ефективної корекції енергетичних порушень нейрометаболічним комплексом.

**Матеріал і методи.** Активність НСЕ визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми «Fujirebio» (Швеція) на автоматичному аналізаторі «Multiscan Plus» фірми «Labsystems» (Фінляндія). Матеріалом для дослідження була периферійна венозна кров новонароджених, яку брали шляхом венепункції зранку натщесерце.

Стан енергетичного забезпечення у новонароджених дітей оцінювали за показниками активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) у лімфоцитах та лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові.

Активність СДГ у лімфоцитах периферичної крові визначали кількісним цитохімічним методом із застосуванням реактивів фірми «SIGMA-ALDRICH» (Швейцарія).

Для дослідження стану анаеробного обміну у новонароджених визначали активність ЛДГ у сироватці крові кінетичним методом на напіваавтоматичному фотометрі з використанням наборів реактивів фірми «Ольвекс», відповідно до оптимізованого стандарти-

зованого методу DGKC (Німецьке Товариство Клінічної Хімії) UV-тест (піруват ==> лактат).

Вміст ферментів у крові досліджували у ранньому неонатальному та наприкінці неонатального періодів.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програми Statistica 6.0, та «Excel». Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико-біологічних досліджень.

Для всіх показників визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m), середньоквадратичне відхилення (σ). За допомогою критерію Ст'юдента (t) та критерію Фішера перевіряли рівність генеральних середніх та генеральних дисперсій, різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

Критеріями призначення нейрометаболічного комплексу (НМК) «Кортексин» були: мала (ММТ) та дуже мала маса (ДММТ) при народженні, перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС різного ступеня тяжкості. Препарат вводили у гострому періоді хвороби внутрішньом'язово, після розчинення вмісту флакона в 1 мл фізіологічного розчину, у дозі 1 мг/кг/добу однократно щоденно протягом 10 днів.

З метою дослідження ефективності застосування НМК у комплексному лікуванні недоношених новонароджених із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС даний препарат був включений до терапії 40 передчасно народжених дітей, які залежно від ступеня тяжкості захворювання та маси тіла були поділені на три підгрупи:

- A.** – діти із ММТ та легким ураженням ЦНС (10 новонароджених);
- B.** – новонароджені із ММТ та тяжким ураженням ЦНС (8 дітей);
- C.** – недоношені із ДММТ та тяжким ураженням ЦНС (22 немовлят).

Стандартне лікування отримували 69 недоношених новонароджених із ММТ та легким перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, 36 немовлят із ММТ та тяжким ураженням ЦНС та 52 передчасно народжених із ДММТ на фоні тяжкого ураження ЦНС. Окрім того, обстежено 50 умовно здорових недоношених новонароджених (УЗНН) із ММТ.

Групи були репрезентативними для отримання статистично достовірних результатів.

Діагноз гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС виставлявся відповідно до наказу МОЗ України № 312 від 8.06.2007 року із урахуванням вимог МКХ 10.

Розподіл пацієнтів за гестаційним віком, статтю та основними антропометричними показниками наведений у табл.1.

Таблиця 1

### Характеристика недоношених новонароджених, які отримували нейрометаболічний комплекс

Показник	А група n=10	В група n=8	С група n=22	УЗНН n=50
Діти, гестаційним віком 35-37 тижнів, %	60,0±16,3	25,0±16,4 (2)	-	78,0±5,92 (39)
Діти, гестаційним віком 32-34 тижні, %	40,0±16,3 (4)	75,0±16,4 (6)	-	22,0±5,92 (11)
Діти, гестаційним віком ≤ 31 тиждень, %	-	-	100 (22)	-
Стать жіноча, %	60,0±16,3	37,5±18,3	50,0±10,9	52,0±7,14
Стать чоловіча, %	40,0±16,3	62,5±18,3	50,0±10,9	48,0±7,14
Маса тіла, г	2055,22 ±114,5 p1*	1870,0 ±109,05 p1*; p**	1056,47 ±52,32 p*	2294,8 ±81,11
Зріст, см	44,0±1,16 p1*	42,14±0,64 p1*; p*	34,75±0,82 p*	46,08±0,32
Окружність голови, см	30,4±0,31 p1*; p**	29,71±0,75 p1*; p***	25,61±0,50 p*	32,06±0,48
Окружність грудної клітки, см	28,11±0,82 p1*; p***	27,01±1,07 p1**; p**	23,31±0,54 p*	30,12±0,42

Примітки:

p1 – достовірність різниці показників відносно дітей групи С;

p – достовірність різниці показників відносно УЗНН.

\*- p<0,001; \*\*- p<0,01; \*\*\*- p<0,05.

Моніторинг ефективності препарату здійснювався щоденно за динамікою соматичного та неврологічного статусу, характеру вагової кривої та ультразвукового сканування головного мозку до початку та по завершенню курсу лікування (через 10 діб).

**Результати та їх обговорення.** До початку лікування при нейросонографічному дослідженні головного мозку дітей із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС реєстрували стійку ехогенність перивентрикулярних зон передніх та задніх рогів бокових шлуночків, кістозні зміни, дилатацію бокових шлуночків, ВШК різного ступеня.

У дітей на фоні комплексної терапії із застосуванням нейрометаболічного комплексу спостерігалось прогресивне покращання стану та позитивний вплив на структурні зміни головного мозку за даними НСГ, які проявлялися у зменшенні вираженості ішемії у перивентрикулярних ділянках.

Крім того, вже на 8,4±0,4 день від початку лікування у недоношених новонароджених із ММТ та легким перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС відмічалася позитивна динаміка у неврологічному статусі у вигляді нормалізації спонтанної рухової активності. Зниження тремору рук та підборіддя, купування спонтанного рефлексу Моро, відновлення сухожилкових рефлексів реєстрували у 98% немовлят із ММТ на фоні легкого ураження ЦНС. Крім того, у всіх передчасно народжених зазначеної групи спостерігалось покращання сну.

Відновлення рефлексів орального та спинального автоматизму, нормалізація м'язового тону, активація спонтанної рухової активності та покращання емоційної сфери відмічалось на 10,2±0,2 день нейрометаболічної терапії у 66% дітей із ММТ на тлі важкого ураження ЦНС.

У групі новонароджених із ДММТ у разі важкого ураження ЦНС відновлення неврологічного статусу було більш тривалим. На 15,4±0,3 день від початку лікування у 56% передчасно народжених ліквідувався симптом Моро. Відновлення емоційної сфери та нормалізація сну спостерігалась у 68% глибоко недоношених новонароджених. Крім того, застосування НМК сприяло більш швидкому відновленню маси тіла, її подовговий приріст у 72% малюків збільшувався майже удвічі. Поряд із тим, по завершенню курсу терапії у більшості дітей все ще відмічалось деяке зниження тону м'язів.

Проведена терапія довела гарну переносимість нейрометаболічного комплексу у недоношених новонароджених із малою та дуже малою масою тіла незалежно від ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

Під час використання НМК не було зареєстровано жодного погіршення загального стану немовлят, побічних дій та ускладнень.

Окрім загальноклінічних та інструментальних методів обстеження ефективність впливу НМК на енергообмін оцінювали за показниками активності НСЕ, ЛДГ у сироватці та СДГ у лімфоцитах периферичної крові. Зазначені показники визначали перед та по завершенню курсу лікування.

На підставі отриманих даних власних досліджень було встановлено, що гіпоксично-ішемічне ушкодження нервової тканини викликає підвищення проникності клітинних мембран та вихід у кров нейроспецифічного білка НСЕ. Високі показники НСЕ у сироватці крові відповідають ступеню тяжкості ураження головного мозку внаслідок гіпоксії та свідчать про деструкцію клітинних мембран нейронів.

Після отримання курсу лікування зазначеним нейрометаболічним комплексом у дітей усіх груп спостерігалось достовірне зниження вмісту НСЕ у сироватці крові (рис. 1).

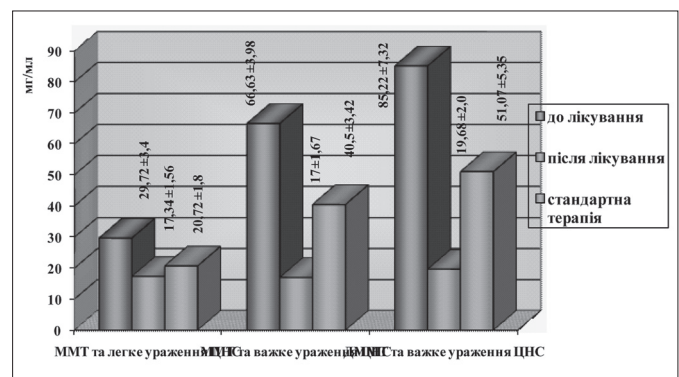


Рис. 1. Вплив нейрометаболічної терапії на динаміку вмісту НСЕ у сироватці крові дітей (мг/мл)

Таблиця 2

# Морфоцитохімічні показники активності СДГ у лімфоцитах недоношених новонароджених, $M \pm m$

		Загальна кількість гранул	Кількість клітин з гранулами	Кількість гранул на клітину
УЗНН	3-7 доба життя	424,62±14,9	43,5±0,5	9,76±0,3
	20-30 доба життя	417,43±19,2	43,4±0,5	9,66±0,5
Новонароджені із ММТ та легким ураженням ЦНС	3-7 доба життя	319,0±17,3 p3*	36,4±0,7 p3*	8,73±0,4
	20-30 доба життя стандартна терапія	358,08±20,1 p3***	39,9±0,7 p3**	8,95±0,4
	20-30 доба життя нейрометаболическа терапія	391,7±11,2 p**	41,2±0,7 p*	9,5±0,2
Новонароджені із ММТ та тяжким ураженням ЦНС	3-7 доба життя	249,37±10,4 p3*	32,5±0,9 p3*	7,70±0,4 p2***, p3**
	20-30 доба життя стандартна терапія	260,75±11,6 p3*	34,2±0,9 p3*	7,74±0,4 p3**
	20-30 доба життя нейрометаболическа терапія	345,25±7,6 p4*; p*	39,0±0,6 p4**; p*	8,86±0,09 p4***; p***
Новонароджені із ДММТ та тяжким ураженням ЦНС	3-7 доба життя	207,87±18,1 p3*	30,6±1,9 p3*	6,72±0,2 p3*
	20-30 доба життя стандартна терапія	233,5±12,6 p3*	32,8±1,1 p3*	7,09±0,2 p3*
	20-30 доба життя нейрометаболическа терапія	296,4±7,6 p4*; p*	36,0±0,6 p4***; p***	8,23±0,2 p4*; p*

Примітки:

p3- достовірність різниці показників відносно УЗНН;

p4- достовірність різниці показників відносно дітей, які отримували стандартне лікування;

p- достовірність різниці показників відносно показників до початку лікування.

\*-  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,05$ .

Так, у недоношених новонароджених із ММТ та легким гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС активність цього білка наприкінці лікування знижувалася на 42% відносно вихідного рівня ( $p < 0,01$ ). У передчасно народжених із ММТ та ДММТ на фоні тяжкого ураження ЦНС концентрація енолази у сироватці крові на 20-30 добу життя була у 3,9 та 4,3 раза відповідно меншою, ніж до початку лікування (рис. 1).

Слід зауважити, що у новонароджених, які отримували стандартне лікування, навіть на кінець неонатального періоду вміст енолази у сироватці крові залишався на високому рівні та був у 1,4; 2,8 та 3,5 раза відповідно вищим у групах дітей із ММТ та легким ураженням ЦНС, ММТ і ДММТ та тяжким ураженням ЦНС, ніж у УЗНН ( $14,37 \pm 1,09$  мг/мл). До того ж у немовлят усіх груп, які отримували нейрометаболическу терапію по завершенню курсу лікування, вміст НСЕ у сироватці крові був достовірно нижчим, ніж у дітей на фоні стандартного лікування у 1,2; 2,4 та 2,6 раза відповідно до вищезазначених груп (рис. 1).

Отримані дані свідчать про те, що у новонароджених дітей на фоні застосування нейрометаболического комплексу відбувається швидка стабілізація стану клітинних мембран нейронів, а отже і регенерація ушкоджених гіпоксією нейроцитів, що у подальшому знижує можливість розвитку віддалених наслідків ураження ЦНС та інвалідизації дитини.

Киснєве голодування організму викликає метаболічні порушення у тканинах, що впливають головним чином на систему біологічного окислення. Енергетичний обмін є мішенню для гіпоксії та одним із перших серед інших метаболічних процесів, що порушується в умовах дефіциту кисню.

Про дисметаболический ефект впливу перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС на організм новонародженої дитини свідчить встановлене нами різке пригнічення дихальної функції мітохондрій за рахунок зниження активності аеробного ферменту СДГ.

В умовах лікування недоношених дітей зазначеним НМК спостерігалось покращення усіх морфометричних показників активності цього ензиму у лімфоцитах периферичної крові. Поряд зі зростанням середньої кількості гранул на клітину на 8,8%; 15% та 22,5% відповідно у малюків із ММТ та легким ураженням ЦНС, ММТ та тяжким ураженням ЦНС і ДММТ та тяжким ураженням ЦНС, відбувалося також достовірне зростання загальної кількості гранул формазану у клітинах на 22,8%; 38,4% та 42,6% і кількості лімфоцитів із цими гранулами у відповідних групах на 13,2%; 20,0% та 17,6% (табл.2).

Слід також зазначити, що усі морфометричні показники активності основного аеробного ензиму у новонароджених із тяжким гіпоксичним ураженням ЦНС на фоні нейрометаболическої терапії достовірно зростали відносно дітей, які отримували стандартне лікування. Ці показники свідчили про більш швидку нормалізацію метаболічних процесів у тканинах мозку, а саме про активацію аеробного шляху метаболізму глюкози та синтезу макроергічних сполук у реакціях фосфорилювання на внутрішніх мембранах мітохондрій.

Компенсація енергодефіциту в умовах гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених відбувалася за рахунок компенсаторної активації менш ефективного анаеробного гліколізу та підвищення активності ЛДГ сироватки крові.



Свідченням нормалізації енергообміну у дітей, до схеми лікування яких увійшов нейрометаболічний комплекс, свідчило також достовірне зниження активності анаеробного ферменту сироватки крові – ЛДГ. На фоні лікування рівень цього ензиму у дітей із ММТ та гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС легкого ступеня знижувався майже удвічі ( $p < 0,001$ ), а у новонароджених як із ММТ, так і з ДММТ у разі тяжкого ураження ЦНС зменшувався у 1,7 раза ( $p < 0,01$ ) (рис. 2).

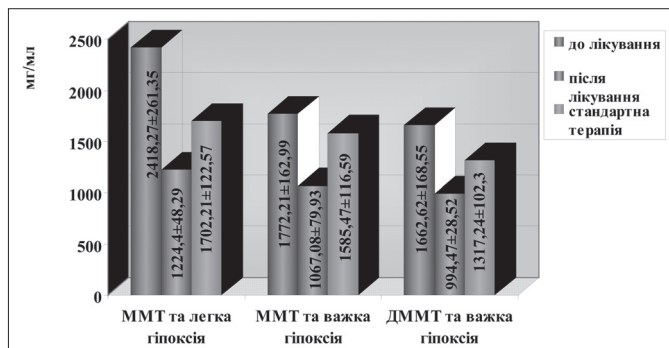


Рис. 2. Динаміка вмісту ЛДГ у сироватці крові дітей на фоні нейро-метаболічної терапії (мг/мл)

Крім того, сироватковий вміст ЛДГ у передчасно народжених усіх груп під впливом метаболічної терапії був достовірно нижчим відносно дітей зі стандартною схемою лікування на 28% у немовлят із ММТ та легким перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, 32,7% та 24,5% у дітей із ММТ та ДММТ на фоні тяжкого ураження ЦНС відповідно.

Таким чином, включення нейрометаболічного комплексу до стандартного лікування недоношених новонароджених на фоні перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС сприяло покращанню неврологічного статусу та даних НСГ і основних показників енергообміну.

Метаболічний вплив НМК виявлявся у швидкій нормалізації функціонального стану клітинних мембран нейронів та зниженні активності НСЕ. Крім того, зазначена терапія сприяла відновленню аеробного метаболізму, зниженню доли анаеробного гліколізу та більш ефективній стабілізації основних ензимів.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування нейрометаболічного комплексу забезпечує зниження вмісту НСЕ у сироватці крові. У дітей із малою масою тіла у разі легкого гіпоксичного ураження ЦНС сироватковий вміст ферменту наприкінці лікування знижується з  $29,72 \pm 3,41$  мг/мл до  $17,34 \pm 1,56$  мг/мл (на 42%). У разі малої маси тіла на тлі тяжкого гіпоксичного ураження ЦНС концентрація енолази у сироватці крові зменшується у 3,9 раза та складає  $17,0 \pm 1,67$  мг/мл. У недоношених із дуже малою масою тіла та тяжким ураженням ЦНС рівень енолази знижується у 4,3 раза та досягає показника  $19,68 \pm 2,04$  мг/мл.

2. Застосування нейрометаболічного комплексу покращує морфометричні показники активності СДГ лімфоцитів. У малюків із малою масою тіла та легким ураженням ЦНС середня кількість гранул формазану на клітину зростає на 8,8% (з  $8,73 \pm 0,41$  до  $9,50 \pm 0,21$ ), загальна кількість гранул збільшується на 22,8% (з  $319,0 \pm 17,3$  до  $391,70 \pm 11,24$ ). На тлі тяжкого ураження ЦНС середня кількість гранул збільшується на 15% (з  $7,70 \pm 0,41$  до  $8,86 \pm 0,09$ ), а загальна кількість гранул зростає на 38,4% (з  $249,37 \pm 10,41$  до  $345,25 \pm 7,56$ ). У разі дуже малої маси тіла та тяжкого ураженням ЦНС середня кількість гранул формазану збільшується на 22,5% (з  $6,72 \pm 0,21$  до  $8,23 \pm 0,18$ ), загальна кількість гранул – на 42,6% (з  $207,87 \pm 18,13$  до  $296,4 \pm 7,65$ ).
3. Нейрометаболічний комплекс забезпечує зниження сироваткового рівня ЛДГ у дітей із малою масою тіла та гіпоксичним ураженням ЦНС легкого ступеня удвічі (з  $2418,27 \pm 261,35$  мг/мл до  $1224,4 \pm 48,29$  мг/мл), у малюків із малою та дуже малою масою тіла у разі тяжкої гіпоксії – у 1,66 (з  $1772,21 \pm 162,99$  мг/мл до  $1067,08 \pm 79,93$  мг/мл) та у 1,67 раза (з  $1662,62 \pm 168,55$  мг/мл до  $994,47 \pm 28,52$  мг/мл) відповідно.

## Література

1. Logitharajah P., Rutherford M.A., Cowan F.M. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome. *Pediatr Res* 2009; 66(2): 222-231.
2. Blomgren Klas, Hagberg Henric. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free radical biology and medicine* 2006; 40(3): 388-397.
3. Chalak L.F., Rollins N., Morriss M.C., Brion L.P., Heyne R., Sanchez P.J. Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks gestation. *J Pediatr* 2012; 160(3): 388-394.
4. Lishya Liauw, Jeroen van der Grond, Annette A. van der Berg-Huysmans. Hypoxic-ischemic encephalopathy: diagnosis value of conventional MR imaging pulse sequences in term-born neonates. *Radiology* 2008; 247: 204-212.
5. Ливанов Г.А., Базарова В.Г., Батотсиринов Б.В. и др. Механизм нейропротекторного действия метаболитического антигипоксанта реамберина у больных с токсикогипоксической энцефалопатией. *Эксп. клин. фармакол.* 2012; 75(1): 34-42.
6. Fan L., Lu H. Premature rupture of the membrane and cerebral injury of premature infants. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012; 50(5): 366-367.
7. Joann R. Petrini, Todd Dias, Marie C. McCormick. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr.* 2009; 154(2): 169-176.

## References

1. Logitharajah P., Rutherford M.A., Cowan F.M. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome. *Pediatr Res* 2009; 66(2): 222-231.
2. Blomgren Klas, Hagberg Henric. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free radical biology and medicine* 2006; 40(3): 388-397.
3. Chalak L.F, Rollins N, Morriss M.C, Brion L.P, Heyne R, Sanchez P.J. Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks gestation. *J Pediatr* 2012; 160(3): 388-394.
4. Lishya Liauw, Jeroen van der Grond, Annette A.van der Berg-Huysmans. Hypoxic-ischemic encephalopathy: diagnosis value of conventional MR imaging pulse sequences in term-born neonates. *Radiology* 2008; 247: 204-212.
5. Livanov G.A., Bazarova V.G., Batotsyrenov B.V., Vasilev S.A., Glushkov S.I., Batotsyrenova Kh.V. Mechanism of neuroprotector action of metabolic anti-hypoxant reamberin in patients with toxicohypoxic encephalopathy. *Eksp Klin Farmakol* 2012; 75(1): 34-42.
6. Fan L, Lu H. Premature rupture of the membrane and cerebral injury of premature infants. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012; 50(5): 366-367.
7. Joann R. Petrini, Todd Dias, Marie C. McCormick. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr*. 2009; 154(2): 169-176.

### Відомості про авторів:

Маркевич Віталій Едуардович – д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії з курсом медичної генетики Медичного інституту Сумського державного університету; тел.: +38 0954383775;  
E-mail:kafedrapediatrici@gmail.com;  
Петрашенко Вікторія Олександрівна – асистент кафедри педіатрії з курсом медичної генетики Медичного інституту Сумського державного університету; Суми, пр.М.Лушпи, 43-1, кв 105, 40035; тел.:+380663234080; E-mail:vika.illiasenko@gmail.com;

© В.Е. Маркевич, В.О. Петрашенко, 2012

---